

Klinik für Kleintiermedizin, Abteilung für Kardiologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktorin: Prof. Dr. med. vet. Claudia Reusch

Arbeit unter Leitung von Dr. med. vet. Monique Wenger

**Natrium- und Kaliumverschiebungen bei Hunden mit Herzerkrankungen
korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, eine retrospektive
Studie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Kathrin Nicolussi

Tierärztin
von Bozen, Italien

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Tony Glaus, Referent

Prof. Dr. med. vet. Thomas A. Lutz, Korreferent

Zürich 2011

INHALTSVERZEICHNIS:

Zusammenfassung/ Summary	Seite	3-4
Einleitung	Seite	5-7
Material und Methoden	Seite	8-9
Resultate	Seite	10-17
Diskussion	Seite	18-26
Referenzen	Seite	27-33

Zusammenfassung

Bei 339 Hunden mit einer kardiologischen Diagnose wurden Schweregrad der Herzinsuffizienz und Serumelektrolyte ermittelt. Bei 44% der Hunde lag eine alleinige Hyponatriämie, bei 9% eine alleinige Hyperkaliämie und bei 8% wurden beide Veränderungen, also Addison-ähnliche Elektrolytveränderungen, gefunden. Mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz fiel die Natriumkonzentration signifikant ab, während die Kaliumkonzentration anstieg. Die meisten Hunde (24 von 27) mit Addison-ähnlichen Elektrolytveränderungen befanden sich im Endstadium der Herzinsuffizienz. Bei diesen Hunden war zudem der Serumharnstoff signifikant höher als bei den Hunden ohne Elektrolytverschiebungen. Viele dieser Hunde hatten einen Aszites, als Zeichen einer massiven Volumenüberladung.

Der Zusammenhang zwischen fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit Elektrolytverschiebungen ist aus zwei Gründen bedeutsam. Einerseits können eine sich rasch entwickelnde Hyponatriämie zu schweren neurologischen Symptomen und eine Hyperkaliämie zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen, was den Zustand eines betroffenen Patienten erschwert. Andererseits ist der Zusammenhang aus differentialdiagnostischen Gründen wichtig. Je nach Grundursache der Elektrolytverschiebung, insbesondere bei Addison oder schwerwiegendem gastrointestinalen Flüssigkeitsverlust, besteht die Notfalltherapie in aggressiver Flüssigkeitstherapie, was bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz sich potentiell fatal auswirkt.

Summary

Severity of heart failure and serum electrolytes were evaluated in 339 dogs diagnosed with heart disease. Isolated hyponatremia was present in 44%, isolated hyperkalemia in 9%, and combined hyponatremia and hyperkalemia, i.e. Addison-like electrolytes, in 8% of the dogs. Sodium concentration decreased significantly with increasing degree of cardiac failure, whereas potassium increased. Most dogs (24 of 27) with Addison-like electrolytes were in the terminal stage of heart failure. These also had significantly higher BUN than dogs with normal electrolytes. Many of these dogs showed ascites as a sign of severe volume overload. The association of advanced heart failure and electrolyte disturbances is important for two reasons. Firstly, rapidly developing hyponatremia may result in severe neurological signs and hyperkalemia can lead to life threatening arrhythmias, both of which may aggravate the patient's condition. Secondly, the association is important for differential diagnostic considerations. Depending on the underlying cause of the electrolyte disturbance, e.g. in

Addison's disease or situations of severe gastrointestinal fluid loss, the emergency treatment includes aggressive fluid therapy, which may be potentially fatal in cases of congestive heart failure.

EINLEITUNG

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (HI) treten oft Elektrolytveränderungen auf, insbesondere Hyponatriämie und Hyperkaliämie, allein oder in Kombination.^{1, 2, 3,4} Solche Elektrolytveränderungen sind prognostisch relevant. Diverse Studien beim Mensch haben gezeigt, dass eine Hyponatriämie mit erhöhter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist.^{5, 6, 7, 8} Eine Hyponatriämie ist vor allem dann gefährlich, wenn sie sich schnell entwickelt. Die meisten daraus resultierenden Symptome sind dabei neurologischer Natur und Folge einer osmotisch bedingten Wasseransammlung im und einer damit verbundenen Schwellung des Hirns.^{9, 10} Demgegenüber sind Hyperkaliämie, aber auch Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponierend für potentiell tödliche Arrhythmien.^{11, 12, 13}

Als Hauptmechanismen für die Entstehung dieser Elektrolytveränderungen bei HI werden neurohumorale Regulationsmechanismen und die Anwendung von Herzmedikamenten vermutet. Eine Reihe von Regulationssystemen hilft, Blutdruck, Blutvolumen, Osmolalität und Elektrolytkonzentrationen in physiologischen Grenzen zu halten. Wenn diese Systeme versagen, und es in der Folge nicht mehr möglich ist einen kompensierten Zustand beziehungsweise das physiologische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, resultieren Veränderungen im Blutdruck, Blutvolumen und auch der Elektrolytkonzentrationen.^{4, 14, 15}

Das Hormon Arginin Vasopressin (AVP, Antidiuretisches Hormon) aus dem Hypophysenhinterlappen spielt bei Patienten mit HI eine zentrale Rolle bei der Entstehung der hypervolämischen Hyponatriämie.^{16, 17} Die Hauptfunktionen des Hormons AVP sind zweierlei, einerseits die Aufrechterhaltung der normalen Plasmaosmolalität durch Kontrolle der renalen Wasserretention respektive -ausscheidung, andererseits die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes durch Regulation des Gefäßtonus.^{17, 18} Die Sekretion von AVP wird durch verschiedene osmotische und nicht-osmotische Faktoren stimuliert; insbesondere reagiert es sehr empfindlich auf erhöhten plasma-osmotischen Druck.^{17, 18} Ein verminderter Blutdruck führt neben einer Aktivierung des Sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit resultierender Vasokonstriktion und renaler Retention von Wasser und Natrium ebenfalls zur Stimulation von AVP.^{16, 18, 19} Im Plasma von Patienten mit HI ist die AVP-Konzentration trotz einer Volumenüberladung hoch. Dies führt zu einer verglichen mit Natrium dysproportionalen Wasserretention und folglich zu einer hypervolämischen Hyponatriämie. Dies weist darauf hin, dass bei Patienten mit hochgradiger HI die AVP-Sekretion nicht durch die Hypoosmolalität gehemmt wird, respektive dass in diesem Szenario die nicht-osmotische Stimulation dominiert.¹⁶ Neben diesem wichtigen endogenen pathophysiologischen Mechanismus gilt die diuretische Therapie bei kongestivem

Herzversagen als eine wichtige exogene Ursache für die Entstehung einer Hyponatriämie.^{20, 21, 22}

Auch die Kaliumhomeostase ist bei Patienten mit kongestivem Herzversagen oft gestört, was sich als Hypokaliämie oder Hyperkaliämie manifestieren kann. Mehr als 95% des Körperkaliums befindet sich im Intrazellulärraum. Der intrazelluläre-extrazelluläre K-Gradient wird durch die Na-K-Adenosin-Triphosphatase(ATPase)-Pumpe aufrechterhalten. Die Kaliumreserven werden durch die Nahrungsaufnahme und durch die Ausscheidung von Kalium über die Niere kontrolliert. Der grösste Teil des glomerulär filtrierten Kaliums wird im Bereich des proximalen Nierentubulus reabsorbiert. Das distale Nephron ist nur für einen kleinen Teil der Kaliumrückresorption verantwortlich, steht aber unter der Kontrolle des RAAS und wird im fortgeschrittenen Stadium der HI zur wichtigsten Determinanten der Plasmakaliumkonzentration.²³

Eine Hyperkaliämie kann sich als Folge eines oder mehrerer der folgenden Prozesse entwickeln, erhöhte Kaliumaufnahme, gestörte Kaliumbewegung vom Extrazellulärraum in den Intrazellulärraum oder eine verminderte renale Kaliumausscheidung.²⁴ Bei HI führt ein vermindertes Herzauswurfvolumen zu einer verminderten Nierenperfusion und damit zu einer verminderten Ausscheidung von Kalium über den Urin. Im Weiteren führt eine stark verminderte periphere Perfusion zu einer metabolischen Azidose; als Folge des zellulären Austausches von Wasserstoffionen gegen Kaliumionen entsteht eine Hyperkaliämie. Ein Abfall des arteriellen pH um je 0.1 Einheiten führt zu einem Anstieg der Kaliumkonzentration im Plasma von 0.2 bis 1.7 mEq/L.²⁵ Ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Hyperkaliämie ist schliesslich die Einnahme eines RAAS Blockers (ACE-Hemmer, Angiotensin Rezeptoren-Blocker, Aldosteron-Antagonisten, Renin-Inhibitoren).²⁶ Zu Symptomen einer Hyperkaliämie kommt es normalerweise erst dann, wenn der Serumkaliumspiegel einen Wert von 8 mmol/L übersteigt. Häufige klinische Folgen sind Muskelschwäche und kardiale Arrhythmien, als Resultat eines veränderten Zellmembranpotentials.^{11, 24} Eine Hypokaliämie wird häufiger in den Anfangsstadien einer kongestiven HI gesehen, wenn die Nierenfunktion noch nicht wesentlich eingeschränkt ist. Die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hypokaliämie sind die Aktivierung des RAAS und der Gebrauch von Diuretika.^{27, 28}

Beim Hund haben sich verschiedene Studien mit Hyponatriämie bei HI befasst. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass schwere HI mit einem signifikanten Abfall des Serumnatriums einhergeht und dass eine erfolgreiche Behandlung der HI zu einem Anstieg der Natriumkonzentration führte. Hunde, welche mit Diuretika behandelt wurden, zeigten

niedrigere Natrium- und Kaliumkonzentrationen.²⁹ In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass das Schleifendiuretikum Furosemid bei Hunden mit HI zu einem signifikanten Abfall der Plasmakonzentrationen von Kalium, Magnesium und Natrium führen kann, verglichen mit gesunden Kontrollhunden und unbehandelten Hunden mit Arrhythmien.³⁰ In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen Natriumkonzentration, Schweregrad der HI und der Plasma-Norepinephrin (NE)-Konzentration untersucht. Bei Hunden mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) in der NYHA Klasse IV befanden sich die Natriumkonzentration am unteren Ende oder unterhalb des Normbereiches (141-155 mmol/L), während die Natriumwerte bei allen Hunden mit Mitralklappenendokardiose (ME) in der NYHA Klasse IV ≥ 151 mmol/L waren. Zusätzlich konnte eine starke negative Korrelation zwischen der Plasma-NE-Konzentration und dem Serum-Natriumwert bei den Hunden mit DCM, aber nicht jenen mit ME, beobachtet werden.³¹ Schliesslich wurde gezeigt, dass bei Hunden mit HI eine niedrige Plasma-Natriumkonzentration zusammen mit einer hohen Plasma-Glukosekonzentration mit einem schlechteren Ausgang vergesellschaftet ist.³² Neben Hyponatriämie wird auch die Kombination von Hyponatriämie und Hyperkaliämie, also Addison-ähnliche Elektrolytveränderungen in Fachbüchern und Artikeln erwähnt.^{24, 33, 34} Spezifische wissenschaftliche Untersuchungen dazu sind in der Literatur jedoch nicht zu finden. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser retrospektiven Studie, Hunde mit einer diagnostizierten Herzerkrankung bezüglich gleichzeitig festgestellter Elektrolytveränderungen, insbesondere Addison-ähnliche Elektrolytveränderungen, blosser Hyponatriämie oder blosser Hyperkaliämie, zu untersuchen. Im Weiteren sollten diese Elektrolytveränderungen in Bezug zum Schweregrad der HI und der zugrundeliegenden Herzerkrankung gesetzt werden. Schliesslich sollten auch andere selektive Laborparameter in Bezug zum Schweregrad der HI gesetzt werden.

MATERIAL UND METHODEN

Die Grundlage für diese vorliegende Studie bildete das Archiv der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich. Alle archivierten Krankengeschichten von 1995 bis 2000 wurden auf das Vorhandensein einer kardiologischen Diagnose untersucht. Erfasste Parameter von Tieren mit Herzerkrankungen waren spezifische kardiologische Diagnose, Begleiterkrankungen und selektive Laborparameter, insbesondere Natrium und Kalium und die weiteren Parameter Hämatokrit, Leukozyten, Harnstoff, Kreatinin, ALT und Kalzium. Von ursprünglich 617 Hunden mit einer kardiologischen Diagnose lagen bei 261 Hunden keine Blutanalysen vor. Diese Hunde wurden daher von der Studie ausgeschlossen.

Die verbleibenden 356 Hunde wurden aufgrund des Schweregrades ihrer Herzerkrankung in eine modifizierte New York Heart Association (NYHA) Klasse eingeteilt.³⁵ Hunde, welche mangels schlüssiger Angaben nicht eingeteilt werden konnten ($n = 17$), wurden von der Studie ausgeschlossen. Die verbleibenden 339 Hunde wurden nach den Veränderungen von Natrium und Kalium in 4 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1, Hunde ohne Hyponatriämie (Natrium ≥ 153 mmol/l) und Hyperkaliämie (Kalium $\leq 5,3$ mmol/l), Gruppe 2, Hunde mit alleiniger Hyperkaliämie, Gruppe 3, Hunde mit alleiniger Hyponatriämie, Gruppe 4, Hunde mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie.

Die spezifische Diagnosestellung der angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen wurde bereits exakt publiziert.^{36, 37} Für die statistischen Berechnungen der vorliegenden Studie wurden die Hunde in Mitralendokardiose (ME), Myokardinsuffizienz (dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis, zusammengefasst in (DCM)), Perikarderguss (PE) und „sonstige“ Herzerkrankungen eingeteilt. Ausserdem wurde berücksichtigt, ob Hunde zusätzlich zur Herzerkrankung noch andere Begleiterkrankungen aufwiesen oder nicht. Diese wurden in „relevante“ und „nicht relevante“ Begleiterkrankungen eingeteilt. Als „relevant“ galten jene Erkrankungen, welche den Natrium- oder Kaliumhaushalt beeinflussen könnten, wie gastrointestinale Erkrankungen mit Erbrechen oder Durchfall, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus. Zu den nicht relevanten Begleiterkrankungen zählten beispielsweise orthopädische Erkrankungen wie Kreuzbandrisse oder diverse neoplastische Erkrankungen wie Mammatumore.

Die Hunde mit Addison ähnlichen Elektrolytveränderungen (Gruppe 4) wurden zusätzlich exakt analysiert bezüglich Schweregrad der Elektrolytverschiebung und exakter Diagnosen. Dabei wurde ein Natrium von 146-153 zusammen mit einem Kalium von 5.3-5.7 als leichtgradige, ein Natrium von 141-151 zusammen mit einem Kalium von 5.4-6.3 als

mittelgradige, und ein Natrium von 126-149 zusammen mit einem Kalium von 6.0-8.5 als hochgradige Verschiebung definiert.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 17.0 für Windows. Für die Analyse von Unterschieden zwischen den Gruppen wurde eine Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) gerechnet. Als Post-Hoc-Test wurde die Scheffe-Prozedur verwendet. Unterschiede galten für $p < 0.05$ als signifikant.

RESULTATE

Von 339 Hunden hatten 132 Hunde (39%) weder eine Hyponatriämie noch eine Hyperkaliämie (Gruppe 1), 32 Hunde (9%) eine Hyperkaliämie (Gruppe 2), 148 Hunde (44%) eine Hyponatriämie (Gruppe 3), und 27 Hunde (8%) sowohl eine Hyponatriämie als auch eine Hyperkaliämie (Gruppe 4) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Verteilung der Hunde nach Elektrolytveränderungen [mmol/l]

	N	%
Gruppe 1 (Na \geq 153, K \leq 5.3)	132	39
Gruppe 2 (K >5.3)	32	9
Gruppe 3 (Na <153)	148	44
Gruppe 4 (Na <153, K >5.3)	27	8
Gesamt	339	100

Bei 138 Hunden (41%) wurde eine ME, bei 59 Hunden (17%) eine DCM und bei 39 Hunden (12%) ein PE diagnostiziert. Bei den verbleibenden 103 Hunden (30%) wurden verschiedene andere Herzdiagnosen gestellt. Bezüglich Schweregrad der HI gehörten 94 Hunde (28%) zu NYHA I, 64 Hunde (19%) zu NYHA II, 48 Hunde (14%) zu NYHA III und die restlichen 133 Hunde (39%) zu NYHA IV. Relevante Begleiterkrankungen bezüglich Elektrolytkonzentrationen lagen bei 59 Hunden (17%) und nicht-relevante Begleiterkrankungen bei 91 Hunden (27%) vor. Bei den übrigen 189 Hunden (56%) wurden keine Begleiterkrankungen diagnostiziert. Die durchschnittlichen NYHA-Klassen (\pm SD) der verschiedenen Elektrolytgruppen 1-4 betrugen 2.3 ± 1.2 , 2.6 ± 1.2 , 2.8 ± 1.2 , 3.9 ± 0.5 und unterschieden sich signifikant ($p < 0.0001$). Aufgrund der Post-Hoc Analyse unterschied sich die Gruppe 4 mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie bezüglich Schweregrad mit einer durchschnittlichen NYHA-Klasse von 3.9 signifikant von den anderen 3 Gruppen. Kein Hund in Gruppe 4 gehörte der NYHA Klasse I an. Ausserdem unterschied sich die Gruppe 1 signifikant von der Gruppe 3 (Abb. 1). Wenn die Elektrolytgruppen im Zusammenhang mit den spezifischen Herzdiagnosen berechnet wurden, konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Tab. 2).

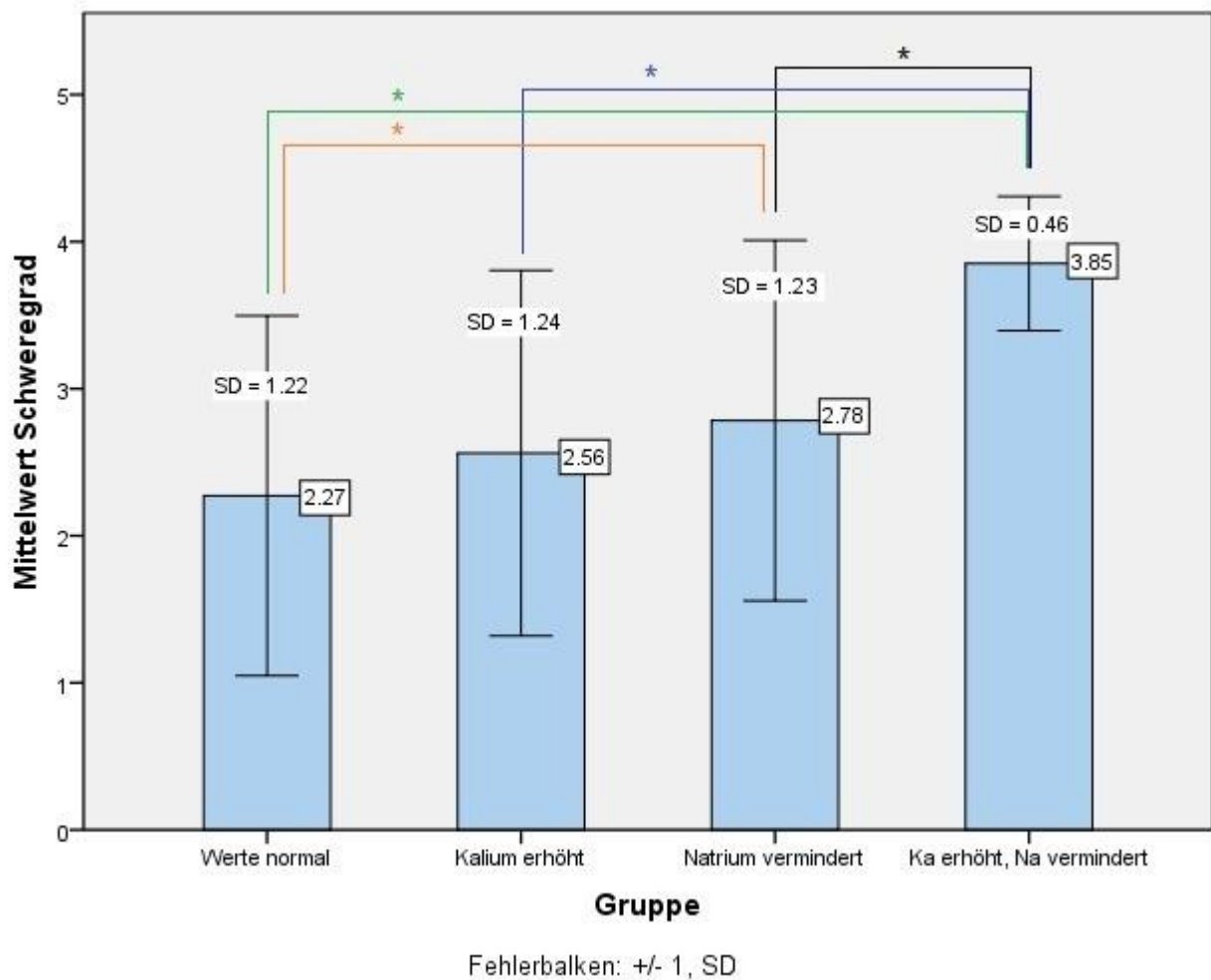


Abbildung 1: Vergleich der durchschnittlichen NYHA-Klassen zwischen den verschiedenen Gruppen. Gruppe 4 unterscheidet sich signifikant (*) von den anderen 3 Gruppen und Gruppe 1 unterscheidet sich von Gruppe 3.

Tabelle 2: Elektrolytverschiebungen bei Hunden mit Herzinsuffizienz aufgeschlüsselt nach zugrunde liegender Herzerkrankung.

Gruppe	Herzdiagnose			
	Mitral-endokardiose	Dilatative Kardiomyopathie	Perikarderguss	Andere
Gruppe 1	64 (46%)	20 (34%)	8 (20%)	40 (39%)
Gruppe 2	18 (13%)	6 (10%)	1 (3%)	7 (7%)
Gruppe 3	47 (34%)	27 (46%)	23 (59%)	51 (49%)
Gruppe 4	9 (7%)	6 (10%)	7 (18%)	5 (5%)
Gesamt	138 (100%)	59 (100%)	39 (100%)	103 (100%)

Mit einer weiteren Varianzanalyse wurden die Mittelwerte der Natriumkonzentrationen und Kaliumkonzentrationen zwischen allen Hunde verglichen. Als Gruppenvariable wurde dabei der Schweregrad der Erkrankung verwendet. Die Natriumkonzentration in den NYHA-Klassen I-IV betrug 153.4 ± 3.9 , 152.4 ± 3.7 , 152.6 ± 3.3 und 149.7 ± 5.9 mmol/l, variierte signifikant zwischen den Klassen ($p < 0.0001$) und fiel mit zunehmendem Schweregrad ab (Abb. 2). Die Hunde mit Schweregrad NYHA IV unterschieden sich dabei signifikant von jenen mit NYHA I, II und III. Demgegenüber war der Abfall in NYHA II und III verglichen mit NYHA I nicht signifikant.

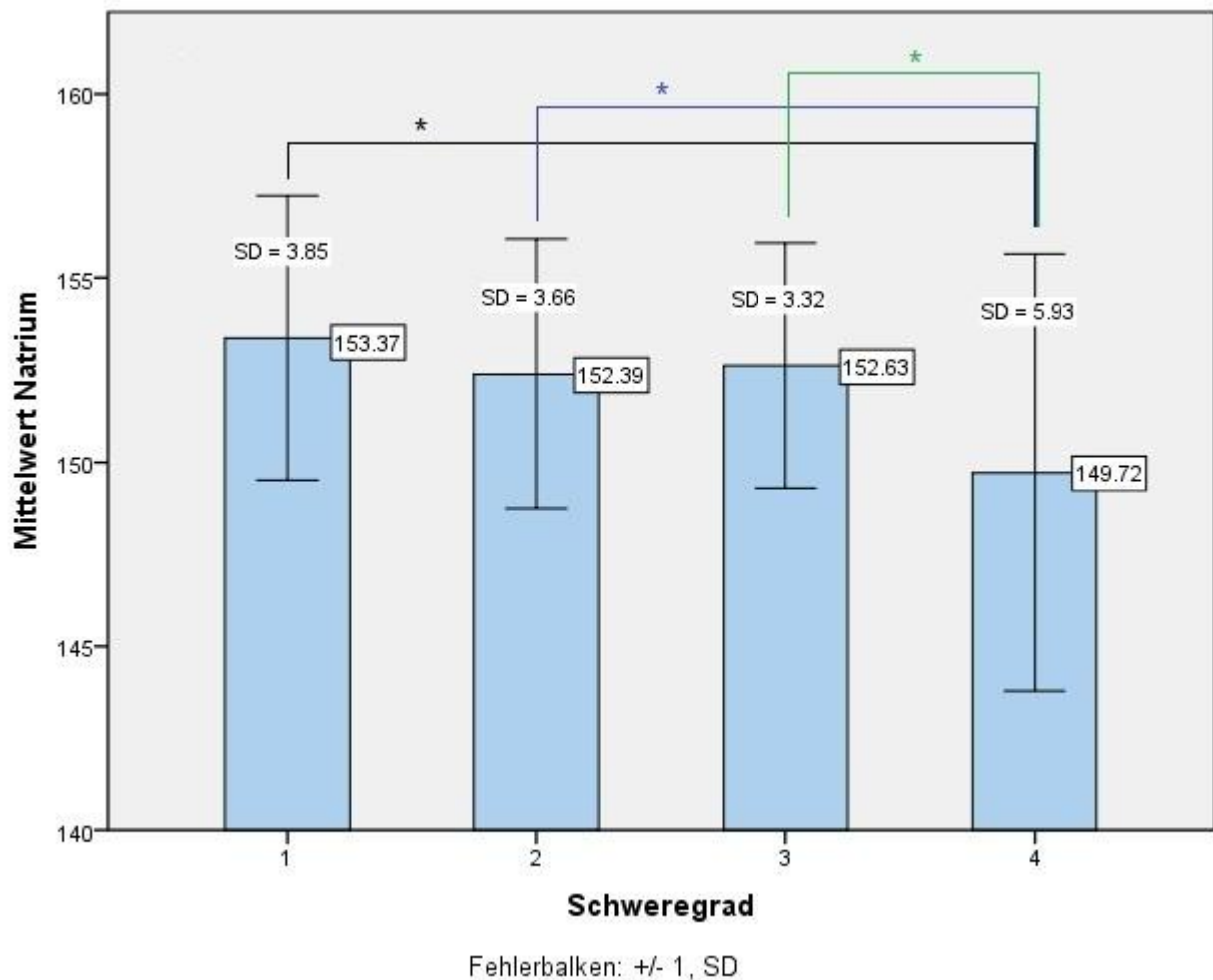


Abbildung 2: Vergleich der mittleren Natriumkonzentration mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (1-4 = NYHA I-IV). Während sich die Hunde der NYHA-Klassen 1-3 bezüglich Natriumkonzentration nicht signifikant unterscheiden, ist die Natriumkonzentration der Hunde in der NYHA-Klasse 4 signifikant tiefer als die der Hunde der anderen 3 Klassen.

Kalium stieg mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung an ($p < 0.015$), insbesondere wiesen Hunde der Klasse IV höhere Werte als jene der anderen Klassen auf, jedoch konnten

in der post hoc Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den NYHA-Klassen gefunden werden (Abb. 3). Die Kaliumkonzentrationen in den NYHA-Klassen I-IV betrugen dabei 4.7 ± 0.5 , 4.7 ± 0.6 , 4.7 ± 0.5 und 4.9 ± 0.8 (Abb. 3).

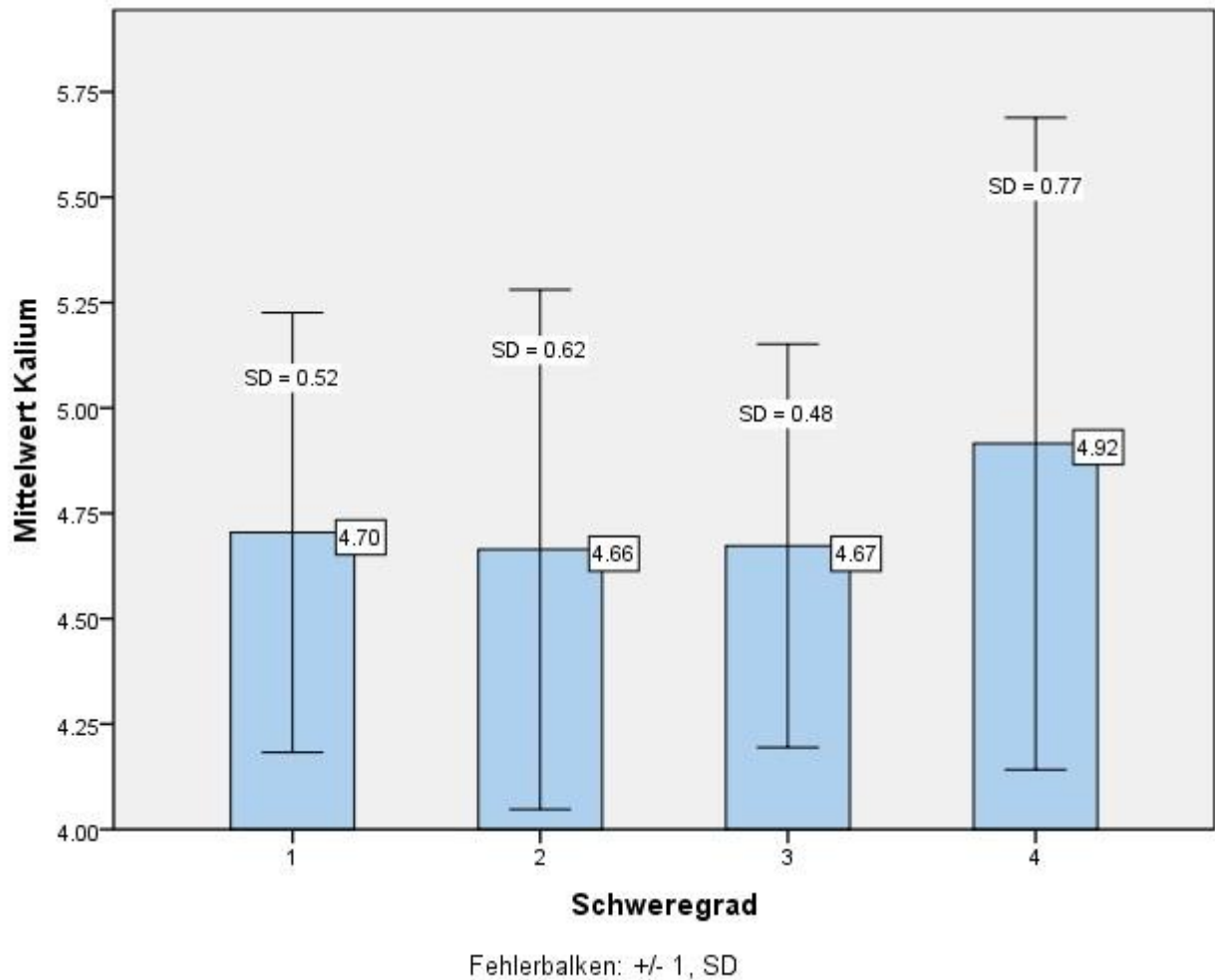


Abbildung 3: Vergleich der mittleren Kaliumkonzentration mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (1-4 = NYHA I-IV). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den NYHA-Klassen gefunden.

Weiters wurden die vier Elektrolytgruppen mittels einer Varianzanalyse auf die Unterschiede in den Laborparametern Hämatokrit, Leukozyten, Harnstoff, Kreatinin, ALT und Kalzium untersucht (Tab. 3). Bei Harnstoff gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0.022$). Harnstoff war bei Hunden in Gruppe 4 mit Addison-ähnlichen Elektrolytveränderungen signifikant höher ($p < 0.04$) als bei den Hunden in Gruppe 1 mit normalen Natrium- und Kaliumkonzentrationen. Auch bei Kalzium gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0.0001$). Das Kalzium in der Gruppe 4 war signifikant niedriger als in den 3 anderen Gruppen. Der Hämatokrit fiel von Gruppe 1 bis 4 ab ($p < 0.028$); in der Post- Hoc-Analyse gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede

innerhalb der 4 Elektrolytgruppen. Für die Parameter Leukozyten, Kreatinin und ALT konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Elektrolytgruppen festgestellt werden, obwohl Leukozyten und Kreatinin tendenziell anstiegen.

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Elektrolytveränderungen und selektiven Laborparametern bei Hunden mit Herzinsuffizienz.

Parameter, n = Anzahl Beobachtungen	p-Wert für ANOVA	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Hämatokrit (%) n = 316	p <0.028	44.4 ± 8.4 N = 126	45.5 ± 6.0 n = 30	42.2 ± 8.9 n = 134	40.8 ± 8.2 n = 26
Leukozyten (10 ³ /ul) n = 313	p <0.118	11.93 ± 9.13 N = 127	12.18 ± 5.28 n = 31	13.94 ± 7.29 n = 130	14.84 ± 5.97 n = 25
Kreatinin (umol/L) n = 335	p <0.264	95.5 ± 75.9 N = 132	90.3 ± 54.0 n = 32	103.3 ± 59.9 n = 145	124.3 ± 141.9 n = 26
ALT (U/l) n = 328	p <0.929	146 ± 530 n = 130	101 ± 74 n = 31	154 ± 406 n = 141	123 ± 113 n = 26
Kalzium (mmol/L) n = 326	p <0.0001	2.45 ± 0.2 n = 130	2.41 ± 0.43 n = 32	2.42 ± 0.21 n = 139	2.22 ± 0.36 n = 25
Harnstoff (mmol/L) n = 331	p <0.022	8.3 ± 5.0 n = 130	8.5 ± 5.5 n = 31	9.9 ± 8.2 n = 143	12.9 ± 13.4 n = 27

Um den Einfluss extrakardialer Erkrankungen mit potentiellen Elektrolytverschiebungen auf die Resultate zu beurteilen, wurde die Häufigkeit relevanter und nicht-relevanter Begleiterkrankungen in den verschiedenen Gruppen berechnet. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Tab. 4).

Tabelle 4: Häufigkeit von gleichzeitigen extrakardialen Erkrankungen bei Hunden mit Herzinsuffizienz und Elektrolytverschiebungen.

Gruppe	Begleiterkrankungen			
	Ja, relevant	nicht relevant	Nein	Gesamt
Gruppe 1	41	18	73	132
Gruppe 2	11	4	17	32
Gruppe 3	34	30	84	148
Gruppe 4	5	7	15	27
Gesamt	91	59	189	339

Es wurde zusätzlich aufgeschlüsselt, welche Herzdiagnosen mit welcher Häufigkeit einer bestimmten NYHA-Klasse zugeteilt werden konnten (Tab. 5). Dabei kamen in der NYHA IV-Klasse signifikant mehr Perikardergüsse und DCM vor als in den anderen NYHA-Klassen ($p < 0.012$).

Tabelle 5: Verteilung der Herzdiagnosen in den verschiedenen NYHA-Klassen

NYHA-Klasse	Herzdiagnose				
	Mitral-endokardiose	Dilatative Kardiomyopathie	Perikarderguss	Andere Diagnosen	Gesamt
I	48	8	1	37	94
II	23	8	1	32	64
III	24	6	0	18	48
IV	43	37	37	16	133
Gesamt	138	59	39	103	339

Schliesslich wurde bei Hunden mit gleichzeitiger Hyperkaliämie und Hyponatriämie (Gruppe 4) aufgeschlüsselt, welche Herzdiagnose mit welcher Häufigkeit bei verschiedenen Schweregraden der Elektrolytverschiebungen auftritt. Dabei war die Elektrolytverschiebung bei 7 Hunden hochgradig, bei 11 mittelgradig und bei 9 leichtgradig. Viele dieser Hunde

hatten einen Aszites. Bei einigen der Hunde lagen neben der kardialen Grunderkrankung relevante zusätzliche Probleme vor (Tab. 6-8).

Von den 7 Hunden mit hochgradigen Elektrolytverschiebungen hatten 3 keine Begleiterkrankungen, 1 Hund eine nicht relevante Begleiterkrankung und 3 Hunde hatten relevante Begleiterkrankungen (1 Digitalisintoxikation, 2 chronische Niereninsuffizienz). Von den 11 Hunden mit mittelgradigen Elektrolytverschiebungen hatten 6 Hunde keine Begleiterkrankung, 2 Hunde keine relevante Begleiterkrankung und 3 Hunde hatten relevante Begleiterkrankungen (2 chronische Niereninsuffizienz, 1 Sepsis). Von den 9 Hunden mit leichtgradigen Elektrolytverschiebungen hatten 6 Hunde keine Begleiterkrankungen, 2 Hunde keine relevanten Begleiterkrankungen und 1 Hund hatte eine relevante Begleiterkrankung (1 akute Niereninsuffizienz).

Tabelle 6: Kardiologische Diagnosen bei Hunden mit hochgradigen Elektrolytverschiebungen

Diagnose [°]	Anzahl Hunde	Anzahl mit Aszites	NYHA-Klassen
ME	3 + 1*	2	alle IV
DCM	-		-
PE	3	2	alle IV
X	-		-
Gesamt	7	4	-

[°]PE, Perikarderguss; ME, Mitralklappenendokardiose; DCM, dilatative Kardiomyopathie; X, andere Herzerkrankungen

* 1 Hund mit Digitalisintoxikation

Tabelle 7: Kardiologische Diagnosen bei Hunden mit mittelgradigen Elektrolytverschiebungen.

Diagnose [°]	Anzahl Hunde	Anzahl mit Aszites	NYHA-Klassen
ME	1	1	IV
DCM	5	3	alle IV
PE	4	4	alle IV
X	1	-	IV
Gesamt	11	8	-

[°]PE, Perikarderguss; DCM, dilatative Kardiomyopathie; ME, Mitralklappenendokardiose; X, andere Herzerkrankungen

Tabelle 8: Kardiologische Diagnosen bei Hunden mit leichtgradigen Elektrolytverschiebungen,

Diagnose [°]	Anzahl Hunde	Anzahl mit Aszites	NYHA-Klassen
ME	4	1	1x II, 1x III, 2x IV
DCM	1	-	III
PE	-	-	-
X	4	1	alle IV
Gesamt	9	2	-

[°] ME, Mitralklappenendokardiose; DCM, dilatative Kardiomyopathie; PE, Perikarderguss; X, andere Herzerkrankungen

DISKUSSION

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sehr viele Hunde mit Herzinsuffizienz verschiedener Ursachen Elektrolytveränderungen entwickeln, dass in fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz die Häufigkeit zunimmt und bei vielen Hunden in der NYHA-Klasse IV Addison-ähnliche Elektrolytveränderungen vorliegen. Zusätzlich war bei NYHA IV Hunden der Harnstoff signifikant höher und das Kalzium tiefer.

Eine Hyponatriämie lag bei 52% der Hunde mit Herzerkrankungen vor und nahm mit zunehmendem Schweregrad der HI ab; Hunde mit einer alleinigen Hyponatriämie (ohne gleichzeitige Hyperkaliämie) befanden sich in einer durchschnittlichen NYHA-Klasse von 2.78 \pm 1.23. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Boswood und Murphy.²⁹ Aus zahlreichen humanmedizinischen Studien geht hervor, dass eine Hyponatriämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität gilt. Es konnte ausserdem gezeigt werden, dass die zirkulierenden Konzentrationen von Neurohormonen (Katecholamine, Renin, Angiotensin II, Aldosteron und Vasopressin) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Hyponatriämie höher sind, als bei Patienten mit normalen Serumnatriumkonzentrationen.^{3, 31, 38, 39, 40, 41, 42}

Das Auftreten einer Hyponatriämie bei Herzpatienten ist somit ein ernst zu nehmendes Zeichen und ein Indikator für eine bereits weiter fortgeschrittene Herzinsuffizienz. Eine Hyponatriämie wirkt sich klinisch vor allem auf das Gehirn aus,¹⁰ ob es auch direkte pathophysiologische und klinische Effekte auf die Herzmuskelzellen selbst hat, ist noch nicht erforscht. Auch nicht bekannt ist, ob die Hyponatriämie selbst die bei Herzinsuffizienz zirkulierenden Neurohormone beeinflusst. Um herauszufinden, ob eine Hyponatriämie nur ein Marker für den Schweregrad der Erkrankung darstellt oder auch selbst ein pathogener Faktor ist, bedarf es noch weiterer Studien.

Bei der Entstehung einer Hyponatriämie spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz handelt es sich um eine hypervolämische Hyponatriämie. Obwohl das totale Körpernatrium und das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen erhöht sind, wird durch verschiedene Mechanismen die Ausscheidung von freiem Wasser verhindert und es kommt somit zu einer Verdünnung des vorhandenen Natriums und damit zu einer relativen Hyponatriämie. Es sind hauptsächlich 3 pathophysiologische Mechanismen, welche bei kongestivem Herzversagen zu einer Natriumretention und verminderten Wasserausscheidung führen. Durch ein vermindertes Herzauswurfvolumen kommt es zu einer verminderten Perfusion der Niere und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, welches zu einer erhöhten Natriumretention im Bereich der Nieren führt. Verminderte

Nierenperfusion, verminderte GFR und erhöhte Reabsorption von Natrium und Wasser im Bereich der proximalen Tubuli führt ausserdem zu einem verminderten Transport von tubulärer Flüssigkeit zu den distalen Tubuli und damit zur Verhinderung der Ausscheidung von freiem Wasser durch die Niere.⁴³

Ein vermindertes Herzauswurfvolumen bei Patienten mit kongestivem Herzversagen wird durch Barorezeptoren im Karotis- und Aortensinus wahrgenommen und führt neben der Aktivierung des RAAS und des SNS auch zu einer nicht osmotischen Ausschüttung des Hormons Arginin Vasopressin (AVP) aus dem Hypophysenhinterlappen. AVP bindet an den V2-Rezeptoren im Bereich der Sammelrohre der Niere und erhöht damit die Anzahl der Aquaporin Wasserkanäle, wodurch noch mehr Wasser im Bereich der Niere rückresorbiert werden kann.^{18, 43} Die verhinderte Ausscheidung von freiem Wasser verursacht eine Verdünnung des zurückgehaltenen Natriums und führt damit zu einer Hyponatriämie bei gleichzeitig erhöhtem totalen Körpernatrium und erhöhtem extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen.⁴³

Auch Diuretika können zur Entstehung einer Hyponatriämie (und Hypochlorämie) beitragen, indem sie zu Verlusten von Plasmavolumen und zur Ausschüttung von ADH führen und die Funktion in den verdünnenden Segmenten des Nephrons behindern. Die Gabe des Schleifendiuretikums Furosemid resultiert zudem in einer Aktivierung des RAAS, was wiederum via Angiotensin II die periphere Vasokonstriktion und via Aldosteron die renale Flüssigkeitsretention verstärkt. Thiazide werden häufiger mit einer Hyponatriämie in Verbindung gebracht als Schleifendiuretika, da diese zur Ausscheidung eines relativ konzentrierten Urins führen.²⁷ Die meisten Hunde unserer Studie mit Stauungsinsuffizienz wurden mit dem Schleifendiuretikum Furosemid behandelt, die meisten allerdings in Kombination mit einem ACE-Hemmer. Es ist eine Limitation dieser Studie, dass nicht nachverfolgt werden kann, wie lange und in welcher Dosis die Hunde vorbehandelt waren, und dass somit die genaue Bedeutung der Medikation für die Entstehung der Elektrolytveränderungen nicht geklärt werden kann.

Eine Hyperkaliämie lag bei 17% der Hunde mit einer Herzerkrankung vor. Kalium stieg mit zunehmendem Schweregrad tendenziell an. Hunde mit alleiniger Hyperkaliämie (ohne gleichzeitige Hyponatriämie) befanden sich in der durchschnittlichen NYHA-Klasse 2.56 \pm 1.24 und unterschieden sich signifikant von den Hunden der Gruppe 4 (Hyponatriämie und Hyperkaliämie gemeinsam). In der genannten Studie von Boswood und Murphy²⁹ konnte keine signifikante Korrelation zwischen Kalium und Schweregrad der Herzinsuffizienz hergestellt werden. Es konnte lediglich festgestellt werden, dass Hunde welche unter Therapie

mit Diuretika standen signifikant niedrigere Kaliumkonzentrationen aufwiesen, als Hunde welche nicht mit Diuretika therapiert wurden.

Die Niere ist der mit Abstand wichtigste Regulator des Kaliumhaushaltes, geringe Mengen an Kalium können auch über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden werden. Eine Hyperkaliämie bleibt daher nur dann über einen längeren Zeitraum bestehen, wenn die renale Kaliumausscheidung beeinträchtigt ist. Die Entwicklung einer Hyperkaliämie ist sehr unwahrscheinlich, wenn Nierenfunktion und Urinausscheidung normal sind. Bei oraler Aufnahme grosser Mengen an Kalium kommt es zunächst durch Ausschüttung von Insulin, Epinephrin und der erhöhten extrazellulären Kaliumkonzentration selbst zur Aufnahme des Kaliums in die Zellen. Erst später kommt es zur Ausscheidung über die Niere.²⁴

Die klinischen Manifestationen einer Hyperkaliämie reflektieren die Veränderungen der Membranerregbarkeit in Zusammenhang mit dem verminderten Ruhepotential. Besonders gefürchtet sind die Auswirkungen am Herzen, wo es durch Reizleitungsstörungen zu potentiell letalen Arrhythmien kommen kann. Die kardiotoxischen Effekte scheinen stärker ausgeprägt zu sein, wenn zusätzlich zur Hyperkaliämie eine Hyponatriämie besteht, wie es beispielsweise beim M. Addison der Fall ist.⁴⁴

Zwei Hauptmechanismen sind bei Patienten mit kongestivem Herzversagen für die Entstehung einer Hyperkaliämie verantwortlich. Zum einen ist die glomeruläre Filtrationsrate reduziert. Dies kann auch dann schon der Fall sein, wenn die Serum Kreatinin Konzentration noch im Normalbereich liegt. Zum anderen kann auch die medikamentöse Therapie von Patienten mit Herzversagen mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptoren Blockern (ARB) und Aldosteron Rezeptor Antagonisten wie Spironolacton zusammen mit einer bereits verminderten Nierenfunktion, das Risiko für die Entstehung einer Hyperkaliämie erhöhen.^{24,}

26, 45

Viele Hunde in unserer Studie mit Stauungsinsuffizienz wurden mit ACE-Hemmern in Kombination mit einem Schleifendiuretikum behandelt. Genauso wie beim Menschen, kann auch bei Hunden eine Therapie mit ACE-Hemmern zu Nebenwirkungen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Eine Hyperkaliämie verursacht jedoch kaum je klinische Probleme, wenn ACE-Hemmer zusammen mit Furosemid verabreicht werden, weil Furosemid zu einer vermehrten Kaliumausscheidung führt. Bei nierengesunden Hunden und niedriger Dosierung sind auch Niereninsuffizienzprobleme kaum zu befürchten. Bei nierengeschädigten Patienten und aggressiver Furosemid- und ACE-Hemmer-Dosierung steigt hingegen das Risiko, eine Nierendysfunktion zu induzieren und damit auch das Risiko einer Hyperkaliämie.^{27, 46, 47, 48}

Einige der Hunde wurden mit Betablocker behandelt. Auch diese können zusammen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zu einer Hyperkaliämie führen, indem die Katecholamin-medierte Aufnahme von Kalium in die Leber und Muskulatur verhindert wird.

In verschiedenen humanmedizinischen Studien wird berichtet, dass vor allem in den weiter fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz, wo sich auch die Nierenfunktion stetig verschlechtert, das Risiko für die Entstehung einer Hyperkaliämie signifikant ansteigt.^{45, 49}

Wie aus unserer Studie hervorgeht, scheint die Situation beim Hund ähnlich zu sein.

In unserer Studie wiesen 27 Hunde (8%) eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie gleichzeitig auf, dabei handelte es sich bei 7 Hunden um hochgradige, bei 11 Hunden um mittelgradige und bei 9 um leichtgradige Elektrolytverschiebungen. Diese Hunde befanden sich in einer durchschnittlichen NYHA-Klasse von 3.85 +/- 0.46 und unterschieden sich in der Post Hoc Analyse bezüglich Schweregrad signifikant von den Hunden der 3 anderen Elektrolytklassen. Keiner dieser Hunde gehörte der NYHA-Klasse I an, die meisten befanden sich in der NYHA IV-Klasse und somit im Terminalstadium der Herzinsuffizienz.

Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hyperkaliämie sind die für Hypoadrenokortizismus typischen Elektrolytveränderungen.⁵⁰ Diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für diese Erkrankung und auch andere weniger häufig vorkommende Ursachen müssen bedacht werden. Dazu gehören gastrointestinale Erkrankungen, wie Trichuriasis, Salmonellose oder perforierte duodenale Ulzera.^{51, 52, 53, 54, 55} Bei drei Greyhound-Hündinnen wurde im späten Stadium der Trächtigkeit eine Hyponatriämie zusammen mit einer Hyperkaliämie festgestellt. Die genaue Ursache dafür konnte nicht festgestellt werden, doch zeigten alle drei Hunde Erbrechen oder Durchfall.⁵⁶ Ausserdem wurde auch bei Hunden und Katzen mit Pleura- und Peritonealergüssen verschiedener Genesen eine Hyperkaliämie und Hyponatriämie beschrieben.^{57, 58, 59} Die Hyperkaliämie in diesen Fällen kommt wahrscheinlich durch eine verminderte renale Kaliumausscheidung aufgrund einer Hypovolämie (Flüssigkeitsverluste über den Gastrointestinaltrakt und Flüssigkeitsverluste ins 3. Kompartiment) und verminderten distalen renalen tubulären Fluss zustande.

Als eine wichtige artifizielle Ursache für Hyperkaliämie gilt eine Kontamination der Blutproben mit Kalium-EDTA. Dies kann zu einer Pseudohyperkaliämie und Pseudohypokalziämie führen. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme bestehende Hyperlipämie oder Hyperproteinämie kann zu einer Pseudohyponatriämie führen. Eine iatrogene Ursache für eine Hyperkaliämie ist eine inadäquate Kaliumsupplementation. Eine weitere iatrogene Ursache für die Entstehung einer Hyperkaliämie und Hyponatriämie ist die Digoxinintoxikation. Einer der Hunde in der Gruppe mit hochgradigen

Elektrolytverschiebungen zeigte eine Hyponatriämie (147 mmol/l) und Hyperkaliämie (7 mmol/l), sehr wahrscheinlich aufgrund einer Digoxinintoxikation. Die diagnostizierte kardiale Grunderkrankung war eine dekompensierte Mitralklappenendokardiose; zum Zeitpunkt der Elektrolytverschiebung lagen jedoch keine Stauungsinsuffizienz, sondern Vomitus zusammen mit hochgradiger Apathie und Bradyarrhythmie, und kein Aszites vor. Digoxin hemmt die Na-K-ATPase und führt bei Überdosierung zu Hyperkaliämie und Hyponatriämie. Kardiale Zeichen einer Digoxinintoxikation sind Reizleitungsstörungen (AV-Block 1., 2. und 3. Grades), sowie ventrikuläre und atriale Arrhythmien. Extrakardiale Zeichen sind Inappetenz, Vomitus und Durchfall. Die Intoxikationsgefahr steigt bei bestehender Hypokaliämie.⁶⁰

Auch in der Humanmedizin werden Hyponatriämie kombiniert mit Hyperkaliämie mit Hypoaldosteronismus, kongestivem Herzversagen, anurischem Nierenversagen, Harnwegsobstruktionen, Leberversagen oder iatrogenen Ursachen in Verbindung gebracht.⁶¹

In unserer Studie hatten 14 der 27 Hunde mit Addison-ähnlichen Elektrolyten einen Aszites. Bei 7 dieser 27 Hunde wurde ein Perikarderguss diagnostiziert, 6 davon mit Aszites. Ein Perikarderguss führt, genauso wie auch eine immer weiter voranschreitende Herzinsuffizienz, zu einem Abfall des Herzauswurfvolumens und folglich auch zur Aktivierung derselben neurohumoralen Kompensationssysteme. Durch die sich im Perikard ansammelnde Flüssigkeit kommt es zu einer Erhöhung des intraperikardialen Druckes, der wegen der geringen Dehnbarkeit des Perikards das Herz einschnürt und so eine Verminderung des in die rechte Herzkammer einfließenden venösen Blutes bewirkt. Wegen der schlechten diastolischen Füllung kommt es zum Rückstau in den grossen Kreislauf und damit zur Entstehung eines Aszites sowie zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens, die sich in einer reduzierten Blutversorgung der Körperperipherie durch das linke Herz bemerkbar macht. Die Tatsache, dass viele Hunde mit HI und Addison-ähnlichen Elektrolytverschiebungen einen Aszites hatten, unterstreicht, dass diese Elektrolytverschiebungen ein Zeichen einer hochgradigen Herzinsuffizienz mit gleichzeitiger Vorwärts- und Rückwärtsinsuffizienz sind.⁶²

Der Zusammenhang zwischen fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie ist aus zwei Gründen bedeutsam. Einerseits können eine sich rasch entwickelnde Hyponatriämie zu schweren neurologischen Symptomen und eine Hyperkaliämie zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen, was den Zustand eines betroffenen Patienten erschwert. Andererseits ist die Kenntnis aus differentialdiagnostischen Gründen wichtig. Je nach Grundursache der Elektrolytverschiebung, insbesondere bei Addison oder schwerwiegendem gastrointestinalen Flüssigkeitsverlust, besteht die

Notfalltherapie in aggressiver Flüssigkeitstherapie; diese Therapiewahl ist demgegenüber bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz und Hypervolämie mit grosser Wahrscheinlichkeit fatal.

Die vier Elektrolytgruppen wurden ausserdem auf Unterschiede bezüglich weiterer Laborparameter untersucht. Dabei gab es signifikante Unterschiede bezüglich Harnstoff, der in der Gruppe 4 (Hunde mit Addison-ähnlichen Elektrolytveränderungen) signifikant höher als bei Hunden der Gruppe 1 (weder Hyperkaliämie noch Hyponatriämie) war. Der Stickstoffabfall wird über die Nieren hauptsächlich in Form von Harnstoff (90%) ausgeschieden. Harnstoff ist ein kleines gut wasserlösliches Molekül. Die Ausscheidungsrate von Harnstoff wird durch die Glomeruläre Filtrationsrate (fällt durch prärenale Ursachen wie Dehydratation und Herzinsuffizienz ab) und durch die tubuläre Rückresorption bestimmt. Die Rückresorption von Harnstoff findet einerseits im Bereich der proximalen Tubuli statt. Dort wird ca. 40% des filtrierte Harnstoff rückresorbiert. Die Rückresorption in diesem Bereich ist Konzentrationsabhängig und damit kann jeder Prozess, der die Wasserrückresorption erhöht auch die Konzentration von Harnstoff in diesem Segment erhöhen und somit zu einer Erhöhung der passiven Harnstoffrückresorption entlang eines Konzentrationsgradienten führen. Dabei spielen vor allem das RAAS und das SNS eine zentrale Rolle.⁶³ Eine erhöhte Aktivität des RAAS führt zu einer erhöhten tubulären Rückresorption von Harnstoff. Angiotensin II erhöht die Absorption von Natrium und Wasser in den proximalen Tubuli und führt damit zu einer erhöhten Konzentration des filtrierte Harnstoffs in diesem Abschnitt der Niere. Dadurch kommt es zu einer signifikanten passiven Rückresorption von Harnstoff entlang eines Konzentrationsgradienten. Eine erhöhte Rückresorption von Wasser in den proximalen Nephronen reduziert weiters den Transport von Flüssigkeit zu den distalen Abschnitten, was zu einer verlangsamten tubulären Flussrate im Bereich der Sammelrohre führt. Dies wiederum erhöht die Flussabhängige Rückresorption von Harnstoff in diesem Segment.⁶⁴ Das SNS führt durch ähnliche Mechanismen wie das RAAS zu einer erhöhten Harnstoffrückresorption. Durch erhöhte Natrium- und Wasserrückresorption in den proximalen Tubuli kommt es auch zu einer erhöhten passiven Harnstoffrückresorption in diesem Bereich. Durch die verminderte Zufuhr von Natrium und Wasser zu den distalen Tubuli und der damit verbundenen verlangsamten tubulären Flussrate, kommt es in diesem Bereich auch zu einer erhöhten Harnstoffrückresorption.⁶⁴ Des weiteren wird Harnstoff im distalen Nephron (im Bereich der medullären Sammelrohre) durch hohe Konzentrationen von Arginin Vasopressin (AVP) über einen Transporter mediierten Prozess rückresorbiert.⁶⁵

Unsere Studie zeigt, dass Hunde welche eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie gleichzeitig aufweisen, sich in einem bereits weit fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz befinden, wo die Aktivitäten von RAAS und SNS, wie auch die Konzentration von AVP vermutlich hoch sind. Genau diese Systeme beeinflussen wie erläutert den Harnstofftransport im Bereich der Nieren und somit kann man auch den Anstieg von Harnstoff mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz erklären. In humanmedizinischen Studien wird derzeit die Rolle von BUN als Biomarker für die neurohumorale Aktivierung bei beginnender Herzinsuffizienz diskutiert.^{64, 66}

Relativ viele Hunde unserer Studie wurden mit ACE-Hemmern und Diuretika therapiert.

Diuretika führen einerseits zu einer verminderten Filtration von Harnstoff im Bereich der Glomerula und andererseits zu einer verminderten passiven Rückresorption von Harnstoff, indem sie die tubuläre Flussrate erhöhen.⁶⁰ Eigentlich wäre aufgrund dieser Mechanismen renaler Ausscheidung auch eine Erhöhung des Kreatinins zu erwarten, da mit Ausnahme der tubulären Rückresorption die gleichen Gesetze gelten. Die wahrscheinlichste Erklärung dürfte sein, dass Hunde in fortgeschrittenen Stadien der HI zunehmend eine negative Eiweissbilanz haben und eine Muskelatrophie entwickeln. Damit nimmt das Substrat für Kreatinin ab und die Nierenfunktion wird anhand des Kreatinins zu positiv beurteilt. In einer kürzlichen Studie war ein erhöhtes Kreatinin bei Hunden mit HI ein positiver prognostischer Faktor, was am wahrscheinlichsten durch diesen Zusammenhang erklärbar ist.⁶⁷

Auch bei Kalzium gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, dabei war das Kalzium in der Gruppe 4 signifikant niedriger als in den 3 anderen Gruppen.

Kalzium spielt eine wichtige Rolle in der Exzitation und Kontraktion der Herzmuskelfasern, sowie in der Aufrechterhaltung einer normalen Gefäßreaktivität. Klinische Zeichen treten normalerweise erst dann auf, wenn TCa unter 1.5 mmol/l (ICa<0.8 mmol/l) abfällt.

Ursachen für eine Hypokalziämie sind Nierenversagen (akut oder chronisch), primärer oder sekundärer Hypoparathyroidismus, Hypoalbuminämie, akute Pankreatitis, Gebärtetanie und Hypomagnesiämie. Eine Hypokalziämie kann ein Hinweis auf eine gleichzeitig vorhandene Hypomagnesiämie sein.⁶⁸ Tiere mit Hypokalziämie können wegen Tetanie oder Krämpfen vorgestellt werden. Aber auch Muskelzittern, Reiben des Gesichts mit den Pfoten oder am Boden, steifer Gang, Unruhe, Aggressivität, Desorientierung, sowie Anorexie, Apathie und Hecheln oder Polyurie und Polydipsie kommen vor. Beim Mensch wird Hypokalziämie mit verminderter kardialer Performance und Herzinsuffizienz assoziiert.⁶⁹ Hyperkaliämie und Hypomagnesiämie potenzieren die kardiale und neuromuskuläre Irritabilität einer Hypokalziämie.⁴⁴

Eine mögliche Erklärung für den Abfall der Serumkalziumkonzentration von Gruppe 1 zu Gruppe 4 wäre die durch prärenale Ursachen eingeschränkte Nierenfunktion. Die Niereninsuffizienz gilt beim Hund als die zweithäufigste Erkrankung, welche mit einer Hypokalziämie vergesellschaftet ist. Die Reduktion der Nierenfunktion bewirkt eine herabgesetzte Calcitriol Produktion. Infolge der reduzierten Calcitriolproduktion wird weniger Calcium aus dem Darm aufgenommen und der Plasma-Ca-Spiegel sinkt. Die erhöhte Parathormonsekretion mobilisiert zwar Calcium durch Knochenabbau und erhöht die tubuläre Rückresorption. Dem wirkt aber ein erhöhter Phosphorspiegel, der das Serum-Ca senkt, entgegen.⁷⁰

Auch für den Parameter Hämatokrit konnten signifikante Unterschiede zwischen den vier Elektrolytgruppen festgestellt werden, wobei ein tendenzieller Abfall von der Gruppe 1 zur Gruppe 4 zu beobachten war. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten mit Herzinsuffizienz an einer Anämie leiden und diese assoziiert ist mit erhöhtem Schweregrad der Herzinsuffizienz, erhöhte Notwendigkeit von Hospitalisation, verminderte Herzfunktion, höhere Diuratikadosen, progressive Verschlechterung der Nierenfunktion und verminderter Lebensqualität. Die verminderte Nierenfunktion verursacht durch die schlechte Herzfunktion ist dabei die wahrscheinlich wichtigste Ursache für die Anämie. Durch das verminderte Herzauswurfvolumen und der renalen Vasokonstriktion kommt es zu einer Ischämie, wodurch die Niere geschädigt wird und damit auch zu einer verminderten Produktion von Erythropoetin führt. Der Abfall der Erythropoetinproduktion führt zu einer nichtregenerativen Anämie infolge verminderter Stimulation der Erythropoese. Die Anämie wird durch verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten (wegen urämischer Toxine) und Verluste im Magen-Darm-Trakt noch zusätzlich verstärkt.

Allerdings kann es auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne gleichzeitige Niereninsuffizienz zur Entstehung einer Anämie kommen. Diverse Studien bei Tieren haben gezeigt, dass eine kongestive Herzinsuffizienz selbst eine Anämie verursachen kann.^{71, 72} Das geschädigte Herz sezerniert dabei Zytokine, wie TNFalpha^{73, 74, 75}, welcher auf verschiedenen Wegen eine Anämie verursachen kann: durch eine Störung der Hämatopoese im Knochenmark^{71, 72}; durch Verhinderung der Freisetzung von Eisen aus dem Retikuloendothelialen System, sodass dieses nicht zur Hämoglobinproduktion im Knochenmark verwendet werden kann; und durch Reduktion der Eisenabsorption aus der Nahrung.⁷⁶ Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass je höher der TNFalpha, umso niedriger die Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz ist.⁷³

Es gibt noch zahlreiche andere mögliche Ursachen für die Entstehung einer Anämie bei Herzinsuffizienz. Viele Humanpatienten mit HI nehmen Aspirin, was zu Blutverlusten führen kann oder leiden an Proteinurie, sodass Erythropoetin, Eisen und Transferrin in signifikanten Mengen über den Urin verloren gehen. Ausserdem wird vermutet, dass die Erythropoetin Produktion durch ACE-Inhibitoren, sowie auch durch Angiotensin II Rezeptoren Blocker gehemmt werden kann, vor allem dann, wenn diese in hohen Dosierungen verabreicht werden.^{77,78}

Für die Parameter Leukozyten, Kreatinin und ALT konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Elektrolytgruppen festgestellt werden. Wie erwähnt dürfte der Grund für gleich bleibendes Kreatinin die Kombination von vermindertes Anfallen von Kreatinin infolge Muskelatrophie und verminderte Ausscheidung infolge verminderter glomerulärer Filtration wie für Harnstoff erläutert sein. Interessanterweise konnte auch für ALT kein Unterschied festgestellt werden. ALT kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge einer zentrolobulären hepatischen Hypoxie leichtgradig erhöht sein und bei Hunden mit Aszites wäre eine vermehrte Leberstauung zu erwarten.⁷⁹

REFERENZEN

1. DEI CAS L, METRA M, LEIER CV (1995): Electrolyte disturbances in chronic heart failure: Metabolic and clinical aspects. *Clin Cardiol* 18(7):370-376.
2. SCHWINGER RHG, ERDMANN E (1992): Heart failure and electrolyte disturbances. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 14(4):315-325.
3. SICA DA (2005): Hyponatremia and heart failure - pathophysiology and implications. *Pharmacotherapy in congestive heart failure* 11:274-277.
4. MAKOFF DL (1972): Common fluid and electrolyte disorders in the cardiac patient. *Geriatrics* 27(11):67-76.
5. GHEORGHIADE M, ABRAHAM WT, ALBERT NM, GATTIS-STOUGH W, GREENBERG BH, et al (2007): Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 28:980-988.
6. KLEIN L, O'CONNOR CM, LEIMBERGER JD, GATTIS-STOUGH W, PINA IL, FELKER GM, et al (2005): Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: Results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation, J Am Heart Assoc* 111:2454-2460.
7. KEARNEY MT, FOX KAA, LEE AJ, PRESCOTT RJ, et al (2002): Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 40:1801-1808.
8. GHEORGHIADE M, ROSSI JS, COTTS W, SHIN DD, et al (2007): Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Arch Intern Med* 167(18):1998-2005.
9. ADROGUÉ HJ, MADIAS NE (2000): Hyponatremia. *N Engl J Med* 342(21):1581-1589.
10. RYLANDER H (2010): Neurologic manifestations of systemic disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Hrsg.), *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*, 7th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 212-216.
11. COTÈ E (2010): Electrocardiography and cardiac arrhythmias. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Hrsg.), *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*, 7th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 1159-1187.
12. AL-GHAMDI SM, CAMERON EC, SUTTON RA (1994): Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 24(5):737-752.

13. SOOD MM, SOOD AR, RICHARDSON R (2007): Emergency management and commonly encountered outpatient scenarios in patients with hyperkalemia. *Mayo Clin Proc* 82(12):1553-1561.
14. SCHRIER RW, ABRAHAM WT (1999): Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341(8):577-585.
15. WEBER KT (2001): Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 345(23):1689-1697.
16. ISHIKAWA S, SCHRIER RW (2003): Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol* 58:1-17.
17. ROSNER MH (2009): Hyponatremia in heart failure: the role of arginine vasopressin and diuretics. *Cardiovasc Drugs Ther* 23(4):307-315.
18. GANONG WF (2001): Central regulation of visceral function. In: *Review of medical physiology*, 20th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 224-247.
19. SCHRIER RW, ECDER T (2001): Gibbs memorial lecture. Unifying hypothesis of body fluid volume regulation: implications for cardiac failure and cirrhosis. *Mt Sinai J Med* 68(6):350-361.
20. SPITAL A (1999): Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol*. 19:447-452.
21. GREENBERG A (2000): Diuretic complications. *Am J Med Sci* 319(1):10-24.
22. PION PD, KEENE BW, MILLER M, FOX PR (1999): Nutrition and management of cardiovascular disease. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS (Hrsg.), *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2nd edition. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 739-755.
23. STANTON BA (1987): Regulation of Na⁺ and K⁺ transport by mineralocorticoids. *Seminars in Nephrology* 7(1):82-90.
24. DIBARTOLA SP, AUTRAN DE MORAIS H (2006): Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In: DiBartola SP (Hrsg.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*, 3rd edition. Saunders, St. Louis, Missouri, 91-121.
25. ADROGUÈ HJ, MADIAS NE (1981): Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71(3):456-467.
26. KHANNA A, WHITE WB (2009): The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* 122:215-221.
27. BONAGURA JD, LEHMKUHL LB, AUTRAN DE MORAIS H (2006): Fluid and diuretic therapy in heart failure. In: DiBartola SP (Hrsg.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*, 3rd edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 490-518.

28. DURSUN I, SAHIN M (2006): Difficulties in maintaining potassium homeostasis in patients with heart failure. *Clin Cardiol* 29:388-392.
29. BOSWOOD A, MURPHY A (2006): The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. *J Vet Cardiol* 8:1-9.
30. COBB M, MICHELL AR (1992): Plasma electrolyte concentrations in dogs receiving diuretic therapy for cardiac failure. *J Small Anim Practice* 33:526-529.
31. WARE WA, LUND DD, SUBIETA AR, SCHMID PG (1990): Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 197(11):1475-1481.
32. BRADY CA, HUGHES D, DROBATZ KJ (2004): Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Critic Care* 14(3):177-182.
33. NIELSEN L, BELL R, ZOIA A, MELLOR DJ, NEIGER R, RAMSEY I (2008): Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. *The Veterinary Record* 162(14):431-435.
34. SCOTT-MONCRIEFF JCR (2010): Hypoadrenocorticism. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Hrsg.), *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*, 7th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 1847-1857.
35. KVART C, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD, et al (2002): Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 16(1):80-88.
36. BAUMGARTNER C, GLAUS TM (2003): Angeborene Herzerkrankungen beim Hund: Eine retrospektive Analyse. *Schweiz Arch Tierheilkd* 145(11):527-536.
37. BAUMGARTNER C, GLAUS TM (2004): Erworbene Herzerkrankungen beim Hund: Eine retrospektive Analyse. *Schweiz Arch Tierheilkd* 146(9):423-430.
38. DZAU VJ, COLUCCI WS, HOLLENBERG NK, WILLIAMS GH (1981): Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation, J Am Heart Assoc* 63(3):645-651.
39. LEVINE TB, FRANCIOSA JA, VROBEL T, COHN JN (1982): Hyponatraemia as a marker for high renin heart failure. *Br Heart J* 47(2):161-166.
40. LILLY LS, DZAU VJ, WILLIAMS GH, RYDSTEDT L, HOLLENBERG NK (1984): Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohumoral activation and responses to orthostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 59(5):924-930.

41. GOLDSMITH SR, FRANCIS GS, COWLEY AW Jr, LEVINE TB, COHN JN (1983): Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1(6):1385-1390.
42. OREN RM (2005): Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 95(suppl):2B-7B.
43. DIBARTOLA SP (2006): Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In: DiBartola SP (Hrsg.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*, 3rd edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 47-79.
44. SCHAER M (2008): Therapeutic approach to electrolyte emergencies. *Vet Clin Small Anim* 38:513-533.
45. SICA DA (2003): Hyperkalemia, congestive heart failure, and aldosterone receptor antagonism. *Congestive heart failure* 9:224-229.
46. TEXTOR SC, BRAVO EL, FOUAD FM, TARAIZI RC (1982): Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 73(5):719-725.
47. PACKER M, LEE WH, MEDINA N, YUSHAK M, KESSLER PD (1987): Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106(3):346-354.
48. VEREIJKEN TLJ, BELLERSEN L, GROENEWOUD JMM, KNUBBEN L, BALTUSSEN L, KRAMERS C (2007): Risk calculation for hyperkalemia in heart failure patients. *Netherlands J Med* 65 (6):208-211.
49. OBIALO CI, OFILI EO, MIRZA T (2002): Hyperkalemia in congestive heart failure patients aged 63 to 85 years with subclinical renal disease. *Am J Cardiol* 90:663-665.
50. FELDMAN EC, NELSON RW (2004): Hypoadrenocorticism (Addison's disease). In: Feldman EC, Nelson RW (Hrsg.), *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 3rd edition. Saunders, St.Louis, Missouri, 394-439.
51. NEIGER R, GUNDERSEN HC (2003): Decreased sodium potassium-ratio in dogs: 50 cases. In: *Proceedings of the 46th British Small Animal Veterinary Association Annual Congress*. Birmingham, United Kingdom, 528.
52. DIBARTOLA SP, JOHNSON SE, DAVENPORT DJ, PRUETER JC, CHEW DJ, SHERDING RG (1985): Clinicopathologic findings resembling hypoadrenocorticism in dogs with primary gastrointestinal disease. *J Am Vet Med Assoc* 187(1):60-63.
53. MALIK R, HUNT GB, HINCHLIFFE JM, CHURCH DB (1990): Severe whipworm infection in the dog. *J Small Anim Pract* 31:185-188.

54. GRAVES TK, SCHALL WD, REFSAL K, NACHREINER RF (1994): Basal and ACTH-stimulated plasma aldosterone concentrations are normal or increased in dogs with trichuriasis-associated pseudohypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 8(4):287-289.
55. RUCKSTUHL N, HOERAUF A, TOMSA K, REUSCH C (2002): Pseudohypoadrenokortizismus bei zwei Siberian Huskies mit gastrointestinalen Parasitosen. *Schweiz Arch Tierheilkd* 144(2):75-81.
56. SCHAEER M, HALLING KB, COLLINS KE, GRANT DC (2001): Combined hyponatremia and hyperkalemia mimicking acute hypoadrenocorticism in three pregnant dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218(6):897-899.
57. BISSETT SA, LAMB M, WARD CR (2001): Hyponatremia and hyperkalemia associated with peritoneal effusion in four cats. *J Am Vet Med Assoc* 218(10):1590-1592,1580.
58. THOMPSON MD, CARR AP (2002): Hyponatremia and hyperkalemia associated with chylous pleural and peritoneal effusion in a cat. *Can Vet J* 43:610-613.
59. ZENGER E (1992): Persistent hyperkalemia associated with nonchylous pleural effusion in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 28:411-413.
60. BONAGURA JD, LEHMKUHL LB, AUTRAN DE MORAIS H (2000): Fluid and diuretic therapy in heart failure. In: DiBartola SP (Hrsg.), *Fluid therapy in small animal practice*, 2nd ed., Saunders, Philadelphia, 387-409.
61. ELGART HN (2004): Assessment of fluids and electrolytes. *Am Assoc Crit Care Nurses Clinical Issues* 15(4):607-621.
62. SHAFIQUE R, SARWAR S, WALL BM, COOKE CR (2007): Acid-base and electrolyte teaching case: reversible hyponatremia related to pericardial tamponade. *Am J Kidney Dis* 50(2):336-341.
63. ITKIN RJ (1994): Effects of the renin-angiotensin system on the kidneys. *The Compendium* 16(6):753-764.
64. KAZORY A (2010): Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol* 106:694-700.
65. FENTON RA (2009): Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 458:169-177.
66. GOTSMAN I, ZWAS D, PLANER D, ADMON D, LOTAN C, KEREN A (2010): The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure. *Medicine* 89:197-203.
67. HÄGGSTRÖM J, BOSWOOD A, O'GRADY M, et. al (2008): Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by

naturally occurring myxomatous valve disease. the QUEST-study. J Vet Intern Med 22:1124-1135.

68. WHANG R, OEI TO, AIKAWA JK, et al (1984): Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia and hypocalcemia. Arch Intern Med 144(9):1794-1796.

69. CONNOR TB, ROSEN BL, BLAUSTEIN MP, et al (1982): Hypocalcemia precipitating congestive heart failure. N Engl J Med 307:869-872.

70. SCHENCK PA, CHEW DJ, NAGODE LA, ROSOL TJ (2006): Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. In: DiBartola SP (Hrsg.), Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice, 3rd edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 122-194.

71. IVERSEN PO, WOLDBAEK PR, TONNESSEN T, CHRISTENSEN G (2002): Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282:R166-R172.

72. RUIFROK WPT, QIAN C, SILLJÈ HHW, VAN GOOR H, et al (2011): Heart failure-associated anemia: bone marrow dysfunction and response to erythropoietin. J Mol Med 89:377-387.

73. LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, FILLIT HM, PACKER M (1990): Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 323:236-241.

74. HERRERA-GARZA EH, STETSON SJ, CUBILLOS-GARZON A, et al (1999): Tumor necrosis factor- α^* : a mediator of disease progression in the failing human heart. Chest 115:1170-1174.

75. ANKER SD, HAEHLING S (2004): Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 90:464-470.

76. DEICHER R, HÖRL WH (2004): Hepcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. Nephrol Dial Transplant 19(3):521-524.

77. MACDOUGALL IC (1999): The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. Nephrol Dial Transplant 14:1836-1841.

78. SILVERBERG DS, WEXLER D, IAINA A, et al (2006): Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. Int Urol Nephrol 38:295-310.

79. KUBO SH, WALTER BA, JOHN DH, CLARK M, CODY RJ (1987): Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. Arch Intern Med 147(7):1227-1230.